# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZÜSÄMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

# **PCT**

REC'D 2 5 JAN 2005

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

PCT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts |  |                                  |  | , slaha Mitta  | lung über die Übersendung des internationalen   |  |  |
|---|--|----------------------------------|--|--|---|--|--|
| 433                                     | 433038EH                                     |                                  |  | WEITERES VORGEHEN  Siene Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)                         |   |  |  |
| 1                                       | Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/12694 |                                  | Internationales Anmeld<br>13.11.2003             | edatum <i>(TagMonatUa</i>  | hr) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.11.2002 |  |  |
|   | nation                                       |                                  | tentklassifikation (IPK) oder                    | nationale Klassifikation (   | ind IPK   |  |  |
|   |  |                                  |  |  |   | •  |  |
| Anm                                     | elder  |                                  |  |  | <u> </u>  |  |  |
| NO                                      | VEMI   | BER.                             | AKTIENGESELLSCH/                                 | AFT et al  |   |  |  |
| 1.                                      | Dies   | ser int                          | ernationale vorläufige Pr                        | üfungsbericht wurde v  | on der mit der intern                           | ationalen vorläufigen Prüfung  |  |
|   | bea  | uftrag                           | ten Behörde erstellt und                         | wird dem Anmelder ge   | emäß Artikel 36 über                            | mittelt.   |  |
|   | Dies   | Dr                               | DIOLIT   |  |   |  |  |
| 2.                                      | Dies   | ser DE                           | ERICHT umfaßt insgesan                           | nt 5 Blatter einschließ  | lich dieses Deckblat                            | is.  |  |
|   | ⊠  | und                              | loder Zeichnungen, die g<br>örde vorgenommenen B | eändert wurden und d   | iesem Bericht zuaru                             | n Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen<br>nde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser<br>chnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum |  |
|   | Dies   | se Anl                           | agen umfassen insgesar                           | mt 3 Blätter.  |   |  |  |
|   |  |                                  |  |  |   |  |  |
| 3.                                      | Dies   | er Be                            | richt enthält Angaben zu                         | folgenden Punkten:   |   |  |  |
|   | I 🖾 Grundlage des Besche                     |                                  | ids  |  |   |  |  |
|   | II □ Priorität                               |                                  |  |  |   |  |  |
|   | III   Keine Erstellung eines                 |                                  | Gutachtens über Neul                             | neit, erfinderische Tä   | itigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit          |  |  |
|   | IV 🔲 Mangelnde Einheitlichl                  |                                  | eit der Erfindung                                |  |   |  |  |
|   | V  | ×                                | Begründete Feststellun<br>gewerblichen Anwendb   | g nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der arkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung |   |  |  |
|   | VI   |                                  | Bestimmte angeführte                             |  |   |  |  |
|   | VII 🛘 Bestimmte Mängel der                   |                                  | internationalen Anmeldung                        |  |   |  |  |
| VIII   Bestimmte Bemerkunge             |  | en zur internationalen Anmeldung |  |  |   |  |  |
|   |  |                                  |  |  |   | ·  |  |
|   |  |                                  |  |  |   |  |  |
| Datu                                    | m der  | Einreid                          | chung des Antrags                                |  | Datum der Fertigstel                            | lung dieses Berichts   |  |
| 22.0                                    | 04.20  | 04                               |  |  | 21.01.2005                                      |  |  |
| Nam                                     | e und l                                      | Postar                           | schrift der mit der internatio                   | nalen Prüfung  | Bevolimächtigter Be                             | diensteter   |  |
|   |  | Eu                               | opäisches Patentamt                              |  |   | South Marie  |  |
|   | <u>o</u> )))                                 |                                  | 30298 München<br>. +49 89 2399 - 0 Tx: 52365     | 6 epmu d   | Knudsen, H                                      |  |  |
|   | Fax: +49 89 2399 - 4465                      |                                  |  | •  | Tel. +49 89 2399-86                             | 96 Thouse 20110 - 1411   |  |

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12694

| l. Grundlage | des Berichts |
|--------------|--------------|
|--------------|--------------|

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

|    | Ве   | schreibung, Seiten   |  |                        |  |  |  |  |
|----|--|--|--|------------------------|--|--|--|--|
|    | 1-28   |  | in der ursprünglich eingereichten Fassung  | .,.                    |  |  |  |  |
|    | An   | sprüche, Nr.   |  |                        |  |  |  |  |
|    | 1-3  | 30   | in der ursprünglich eingereichten Fassung  |                        |  |  |  |  |
|    | 31-  | -37  | eingegangen am 07.01.2005 mit Schreiben vom 04.01.2005   | •                      |  |  |  |  |
|    | Zei  | ichnungen, Blätter   |  |                        |  |  |  |  |
|    |  | -4/4   | in der ursprünglich eingereichten Fassung  | ÷                      |  |  |  |  |
| 2. |  |  | e: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprach<br>Idung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht<br>nts anderes angegeben ist. | ne, in der<br>, sofern |  |  |  |  |
|    | Die<br>ein   | Bestandteile stande<br>gereicht; dabei hand                                      | en der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Spraclelt es sich um:   | he                     |  |  |  |  |
|    |  | die Sprache der Üb<br>(nach Regel 23.1(b   | persetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht word  | en ist                 |  |  |  |  |
|    |  | die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)). |  |                        |  |  |  |  |
|    |  | die Sprache der Üb   | ersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingerei<br>egel 55.2 und/oder 55.3).  | cht                    |  |  |  |  |
| 3. | Hin:<br>inte   | sichtlich der in der in<br>rnationale vorläufige                                 | ternationalen Anmeldung offenbarten <b>Nucleotid- und/oder Aminosäuresequ</b><br>Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:                                 | enz ist die            |  |  |  |  |
|    |  |  | en Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.  |                        |  |  |  |  |
|    |  |  | internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.   |                        |  |  |  |  |
|    |  | bei der Behörde nach   | chträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.   |                        |  |  |  |  |
|    |  |  | chträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.  | •                      |  |  |  |  |
|    |  | Die Erklärung, daß   | das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den<br>der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorge                                    | eleat.                 |  |  |  |  |
|    |  | Die Erklärung, daß   | die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen ntsprechen, wurde vorgelegt.  |                        |  |  |  |  |
| ١. | . Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen: |  |  |                        |  |  |  |  |
|    |  | Beschreibung,  | Seiten:  |                        |  |  |  |  |
|    |  | Ansprüche,   | Nr.:   |                        |  |  |  |  |
|    |  | Zeichnungen,   | Blatt:   |                        |  |  |  |  |
|    |  |  |  |                        |  |  |  |  |

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12694

| Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)). |
|--|
| enigereichten rassung filliausgeheit (Hegel 70.2(C)).  |

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

- 6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
- V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-37

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-37

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-37

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt



#### Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 99/58721 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST; LANDER ERIC S (US); WANG DAVID G (US)) 18. November 1999 (1999-11-18)
- D2: WO 00/47766 A (GIBSON NEIL JAMES ;FOY CAROLE ANN (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB); H) 17. August 2000 (2000-08-17)
- D3: DE 100 46 184 A (NOVEMBER AG GES FUER MOLEKULAR) 4. April 2002 (2002-04-04)
- D4: WO 97/01646 A (UNIV NORTH CAROLINA ; JOHNSTON DEAN H (US); THORP H HOLDEN (US)) 16. Januar 1997 (1997-01-16)

#### **NEUHEIT:**

Keins der Dokumente beschreibt ein Verfahren gemäß Anspruch 1 und die Ansprüche 1-30 werden daher als neu angesehen.

Keins der zitierten Dokumente beschreibt ein Kit gemäß Anspruch 31 und die Ansprüche 31-37 werden daher als neu angesehen.

#### **ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT:**

D1 beschreibt ein Verfahren zur Amplifikation und Identifikation von unterschiedlichen Nukleinsäuren. Das Verfahren verwendet zwei Primerpaare für jede einzelne Nukleinsäure. Das erste Primerpaar enthält zwei Primer deren 3'-Ende jeweils zur Targetsequenz komplementär und deren 5'-Ende ein Teil enthält der zu den Sequenzen der zweiten Primerpaaren komplementär ist. Das zweite Primerpaar enthält einen markierten Primer. Die Amplifikationsprodukte können über ein GenChips, das direkt an die Targetsequenz bindet, erkannt werden.

Das Verfahren gemäß Anspruch 1 unterscheidet sich vom D1 darin dass beide Primer des ersten Primerpaares zwischen dem zur Targetsequenz komplementären und zum zweiten Primerpaar komplementären Teil eine Sequenz enthält die über die Bindung an immobilisierten Sonden einen Nachweis der jeweiligen Targetsequenz erlaubt.

Diesen Unterschied führt dazu, dass es möglich wird, die individuellen

Targetsequenzen sequenzunabhängig zu immobilisieren und bestimmen.

D2 und D3 beschreiben PCR-basierte Multiplexverfahren, die Primer mit einem 5'-Ende, das komplementär zu einer immobilisierten Sonde ist, und einem zur Targetsequenz komplementären 3'-Ende einsetzen. In beiden Verfahren wird es jedoch erwünscht, dass das 5'-Ende nicht amplifiziert wird. Keins der anderen zitierten Dokumente beschreibt die Anwendung von Primern in Multiplex-verfahren die sowohl als Erkennungssequenz für einen zweiten Primer als auch für eine immobilisierte Sonde dienen.

Das Verfahren gemäß Anspruch 1 ist daher im Lichte des zitierten Standes der Technik nicht naheliegend und die Ansprüche 1-30 werden daher als erfinderisch angesehen.

Das Kit gemäß Anspruch 31 ist durch die Anwesenheit der im Verfahren gemäß Anspruch 1 angewendeten Primerpaare definiert. Das erste Primerpaar enthält ein spezifischer Zwischenabschnitt z oder z'. Jedoch verleiht diese Definition des Zwischenabschnittes dem Primerpaar keine spezifischen strukturelle oder funktionelle Merkmale. Die Kombination des Primerpaares mit der Sonde die an das Zwischenabschnitt z oder z' bindet definiert jedoch die funktionelle Zusammenhang der enthaltenen Primer und Sonden, die wie oben ausgeführt aus dem Stand der Technik nicht naheliegend ist. Anspruch 31 und die abhängigen auf Kits gerichteten Ansprüche 32-37 werden daher als erfinderisch angesehen.

### **GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT:**

Die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-37 werden als gewerblich anwendbar angesehen.

### **WEITERE BEMERKUNGEN:**

Die in den Ansprüchen 9, 16-17 und 21 angegebenen Merkmale scheint für die Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 1 wesentlich zu sein.

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

5

30

1

Neue Patentansprüche 31 bis 37

- 31. Kit zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum parallelen Nachweis einer Mehrzahl unterschiedlicher Nukleinsäuren S enthaltend:
  - a) für jede nachzuweisende Nukleinsäure S je ein zusammen mit der Nukleinsäure S zur Durchführung einer PCR geeignetes erstes Primerpaar mit einem ersten (P1) und einem zweiten zweiten
- 10 Primer (P2),

wobei der erste Primer (P1) einen 5'-endständigen ersten Teilabschnitt (t1) sowie einen 3'-endständigen zweiten Teilabschnitt (t2) und der zweite Primer (P2) einen 5'-endständigen dritten Teilabschitt (t3) und einen 3'-endständigen vierten Teilabschnitt (t4) aufweist,

wobei die Sequenzen des zweiten (t2) und des vierten Teilabschnitts (t4) so ausgewählt sind, dass der zweite Teilabschnitts (t2) mit einem vorgegebenen ersten Abschnitt der jeweils nachzuweisenden Nukleinsäure S unter definierten ersten Bedingungen und der vierte Teilabschnitt (t4) mit einem vorgegebenen zweiten Abschnitt einer zu der jeweils nachzuweisenden Nukleinsäure S komplementären Nukleinsäure S' unter definierten zweiten Bedingungen spezifisch hybridisieren kann und

wobei ein den ersten (t1) mit dem zweiten Teilabschnitt (t2) verbindender für den zweiten Teilabschnitt (t2) spezifischer Zwischenabschnitt z oder ein den dritten (t3) mit dem vierten Teilabschnitt (t4) verbindender für den vierten Teilabschnitt (t4) spezifischer Zwischenabschnitt z vorgesehen ist und

b) für jede nachzuweisende Nukleinsäure S je ein zweites
 35 Primerpaar mit einem dritten (P3) und einem vierten Primer

(P4), welches zusammen mit einem bei Anwesenheit der jeweils nachzuweisenden Nukleinsäure S mittels des ersten (P1) und zweiten Primers (P2) erzeugbaren Primerverlängerungsprodukt zur Durchführung einer PCR geeignet ist und

5

wobei die Sequenzen des dritten (P3) und vierten Primers (P4) so gewählt sind, dass der dritte Primer (P3) mit einer zum ersten Teilabschnitt (t1) des ersten Primers komplementären

Sequenz und der vierte Primer (P4) mit einer zum dritten

- 10 Teilabschnitt (t3) des zweiten Primers komplementären Sequenz unter definierten dritten Bedingungen spezifisch hybridisieren kann,
- wobei in dem Kit für jede nachzuweisende Nukleinsäure S je eine Sonde (So) enthalten ist, welche jeweils mit dem Zwischenabschnitt z oder dem dazu komplementären Zwischenabschnitt z' unter definierten vierten Bedingungen spezifisch hybridisieren kann.
- 20 32. Kit nach Anspruch 31, wobei die Sonden (So) immobilisiert sind.
- 33. Kit nach Anspruch 31 oder 32, wobei die ersten Teilabschnitte (t1) der in dem Kit enthaltenen ersten Primer (P1)
  25 gleich sind und/oder die dritten Teilabschnitte (t3) der in dem Kit enthaltenen zweiten Primer (P2) gleich sind.
- 34. Kit nach einem der Anspruch 31 bis 33, wobei die Sequenzen der Zwischenabschnitte z so gewählt sind, dass die vier-30 ten Bedingungen für alle Zwischenabschnitte z oder die dazu komplementären Zwischenabschnitte z' identisch sind.
  - 35. Kit nach einem der Ansprüche 31 bis 34, wobei eine Anordnung von Elektroden (E) enthalten ist, wobei an oder in

3

unmittelbarer Nähe jeder Elektrode (E) der Anordnung jeweils eine Sonde (So) immobilisiert ist.

- 36. Kit nach Anspruch 35, wobei die Anordnung von Elektroden 5 (E) ein Elektrodenchip ist.
- - schenabschnitts z oder der dazu jeweils komplementären Sequenzen enthalten sind.







## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

| PATENT COOPERATION TREATY  PCT  INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT  (PCT Article 36 and Rule 70)  Applicant's or agent's file reference 433038EH International application No. PCT/EP2003/012694  International filing date (day/month/year) PCT/EP2003/012694  International Peternational Pe | nsla                     |  | PCT  | L                     |  |
|--|--------------------------|--|--|-----------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference 433038EH  FOR FURTHER ACTION PCT/EP2003/012694 International application No. PCT/EP2003/012694 International property (Form PCT/IPEA/ International property (Form PCT/IPEA/ International property (13 November 2003 (13.11.2003)) International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/68  Applicant  NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT  1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Author and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of5 sheets, including this cover sheet.  This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of3 sheets.  3. This report contains indications relating to the following items:  I \[ \Basis a fit he report \]  Priority  III Priority  III Priority  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability claticions and explanations supporting such statement  VI Certain documents cited  VII Certain defects in the international application  VIII Certain defects in the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)   | <b>X</b>                 | INTERNATIO                                 | NAL PRELIMINARY  | Y EXAMINA             | ATION REPORT                               |
| International application No.   International filing date (day/month/year)   Priority date (day/month/year)   13 November 2003 (13.11.2003)   Priority date (day/month/year)   14 November 2002 (14.11.20   International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC   C12Q 1/68   | •                        |  | (PCT Article 36 ar                                       | d Rule 70)            |  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC   |                          | ļ ·  | FOR FURTHER ACTION                                       |                       |  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC   |                          |  |  |                       | 1 ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' ' '    |
| NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT  1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Author and is transmitted to the applicant according to Article 36.  2. This REPORT consists of a total of   | International Patent Cla |  | <del></del>  | 5.11.2003)            | 14 November 2002 (14.11.20                 |
| and is transmitted to the applicant according to Article 36.  2. This REPORT consists of a total of  | Applicant                | уол  | VEMBER AKTIENGE  | SELLSCHA              | FT   |
| This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of   |                          |  |  | ed by this Interr     | national Preliminary Examining Author      |
| amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of  | 2. This REPORT           | consists of a total of _                   | 5 sheets, include  | ling this cover       | sheet.                                     |
| 3. This report contains indications relating to the following items:  I Basis of the report  II Priority  III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  IV Lack of unity of invention  V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement  VI Certain documents cited  VII Certain defects in the international application  VIII Certain observations on the international application  VIII Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | amende                   | ed and are the basis for t                 | his report and/or sheets con-                            | taining rectification |  |
| Basis of the report    II  | These a                  | innexes consist of a tota                  | l of sheets  |                       |  |
| II Priority  III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  IV Lack of unity of invention  V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement  VI Certain documents cited  VII Certain defects in the international application  VIII Certain observations on the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  21 January 2005 (21.01.2005)  | 3. This report co        | ntains indications relati                  | ng to the following items:                               |                       | <u></u>                                    |
| Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability    IV   | т 🔀                      | Basis of the report                        |  |                       |  |
| Lack of unity of invention  V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement  VI Certain documents cited  VII Certain defects in the international application  VIII Certain observations on the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | п                        | Priority                                   |  |                       |  |
| Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:  VI Certain documents cited  VII Certain defects in the international application  VIII Certain observations on the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | ш                        | Non-establishment of                       | opinion with regard to nove                              | lty, inventive s      | tep and industrial applicability           |
| Certain documents cited  VI Certain defects in the international application  VII Certain observations on the international application  Certain observations on the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | IV 🔲                     | Lack of unity of inver                     | ıtion  |                       |  |
| VII Certain defects in the international application  VIII Certain observations on the international application  Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | v 🛛                      | Reasoned statement u citations and explana | nder Article 35(2) with regations supporting such statem | rd to novelty, in     | nventive step or industrial applicability; |
| Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | vi 🗌                     | Certain documents ci                       | ted  |                       |  |
| Date of submission of the demand  22 April 2004 (22.04.2004)  Date of completion of this report  21 January 2005 (21.01.2005)  | VII                      | Certain defects in the                     | international application                                |                       |  |
| 22 April 2004 (22.04.2004) 21 January 2005 (21.01.2005)  | VIII                     | Certain observations                       | on the international applicat                            | ion                   |  |
| 22 April 2004 (22.04.2004) 21 January 2005 (21.01.2005)  |                          |  |  |                       |  |
|  | Date of submission of    | f the demand                               | . Date   | of completion         | of this report                             |
| Name and mailing address of the IPEA/EP  Authorized officer  | 22 /                     | April 2004 (22.04.2)                       | 004)   | 21                    | January 2005 (21.01.2005)                  |
|  | Name and mailing ad      | dress of the IPEA/EP                       | Aut  | horized officer       |  |
|  |                          |  |  |                       |  |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT



| I. Basis of the report |                    |  |  |  |
|------------------------|--------------------|--|--|--|
| 1.                     | With               | regard to                                    | o the elements of the international application:*  |  |
|                        |                    | the inte                                     | ernational application as originally filed   |  |
|                        | $\boxtimes$        | the des                                      | cription:  |  |
|                        |                    | pages  |  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the demand  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the letter of   |  |
|                        | $\boxtimes$        | the clai                                     | ims:   |  |
|                        |                    | pages  | 1-30 , as originally filed   |  |
|                        |                    | pages  | , as amended (together with any statement under Article 19   |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the demand  |  |
|                        |                    | pages  | 31-37 , filed with the letter of 04 January 2005 (04.01.2005)  |  |
|                        | $\boxtimes$        | the dra                                      | wings:   |  |
|                        | $\overline{\cdot}$ | pages  |  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the demand  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the letter of   |  |
|                        | [ t                | he seque                                     | ence listing part of the description:  |  |
|                        |                    | pages  | , as originally filed  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the demand  |  |
|                        |                    | pages  | , filed with the letter of   |  |
| 2.                     | the in             | nternation<br>e elemen<br>the lan<br>the lan | to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which mal application was filed, unless otherwise indicated under this item.  In this were available or furnished to this Authority in the following language which is: In the group of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). In guage of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). In guage of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/3). |  |
| 3.                     | With prelin        | minary e                                     | to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international examination was carried out on the basis of the sequence listing:  ned in the international application in written form.  |  |
|                        |                    | filed to                                     | ogether with the international application in computer readable form.  |  |
|                        | Ц                  | furnish                                      | hed subsequently to this Authority in written form.  |  |
|                        |                    | furnish                                      | hed subsequently to this Authority in computer readable form.  |  |
|                        |                    | The s  | statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the ational application as filed has been furnished.   |  |
|                        |                    | The st                                       | tatement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has furnished.   |  |
| 4.                     |                    | The ar                                       | mendments have resulted in the cancellation of:  |  |
|                        |                    |  | the description, pages   |  |
|                        |                    |  | the claims, Nos.   |  |
|                        |                    |  | the drawings, sheets/fig   |  |
| 5.                     |                    | This re                                      | eport has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go if the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**  |  |
| *                      | in th              | acement<br>is repor<br>70.17).               | sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to rt as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16).  |  |
| *                      | Any r              | replacen                                     | nent sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.   |  |

| v. | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; |
|----|--|
|    | citations and explanations supporting such statement   |

| I. Statement                  |        |      |       |
|-------------------------------|--------|------|-------|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-37 | YES   |
|                               | Claims |      | NO    |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-37 | YES   |
|                               | Claims | ·    | NO NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-37 | YES   |
|                               | Claims |      | NO    |

#### 2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents:

- D1: WO 99/58721 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST; LANDER ERIC S (US); WANG DAVID G (US)) 18 November 1999 (1999-11-18)
- D2: WO 00/47766 A (GIBSON NEIL JAMES; FOY CAROLE ANN (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB); H) 17 August 2000 (2000-08-17)
- D3: DE 100 46 184 A (NOVEMBER AG GES FÜR MOLEKULAR) 4
  April 2002 (2002-04-04)
- D4: WO 97/01646 A (UNIV NORTH CAROLINA; JOHNSTON DEAN H (US); THORP H HOLDEN (US)) 16 January 1997 (1997-01-16)

#### NOVELTY:

None of the documents describes a method according to claim 1, and claims 1 to 30 are therefore regarded as novel.

None of the cited documents describes a kit according to claim 31, and claims 31 to 37 are therefore regarded as novel.

#### INVENTIVE STEP:

D1 describes a method for amplifying and identifying

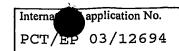
different nucleic acids. The method uses two primer pairs for each individual nucleic acid. The first primer pair contains two primers, the 3' end of which each is complementary to the target sequence and the 5' end of which contains a segment that is complementary to the sequences of the second primer pair. The second primer pair contains a marked primer. The amplification products can be identified via a gene chip that binds directly to the target sequence.

The method according to claim 1 differs from D1 in that both primers of the first primer pair have, between the segment that is complementary to the target sequence and the segment that is complementary to the second primer pair, a sequence with which the respective target sequence can be identified via the bond to immobilized probes.

This difference makes it possible to immobilize and identify individual target sequences in a sequence independent manner.

D2 and D3 describe PCR-based multiplex methods which use primers with a 5' end that is complementary to an immobilized probe and a 3' end that is complementary to the target sequence. In both methods, however, it is desired that the 5' end not be amplified. None of the other cited documents describes the use of primers in multiplex methods, wherein the primers are used as an identifier sequence for both a second primer and an immobilized probe.

The method according to claim 1 is therefore not obvious in light of the cited prior art and claims 1



to 30 are therefore regarded as inventive.

The kit according to claim 31 is defined by the presence of the primer pairs used in the method according to claim 1. The first primer pair contains a specific intermediate segment z or z'. However, this definition of the intermediate segment does not impart any specific structural or functional features to the primer pair. The combination of the primer pair with the probe that binds to intermediate segment z or z', however, defines the functional relationship of the primers and probes involved, which relationship, as explained above, is not obvious. Claim 31 and dependent claims 32 to 37, which are directed to kits, are therefore regarded as inventive.

#### INDUSTRIAL APPLICABLITY:

The subjects of the present claims 1 to 37 are regarded as industrially applicable.

#### FURTHER OBSERVATIONS:

The features specified in claims 9, 16-17 and 21 appear to be essential for carrying out the method according to claim 1.

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite D1 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

| ☐ BLACK BORDERS   |
|---|
| IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES                   |
| ☐ FADED TEXT OR DRAWING                                 |
| BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING                    |
| ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES                                 |
| ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS                  |
| ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS                                  |
| ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT                   |
| ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY |
| □ OTHER:  |

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.